

Aus der Universitäts-Frauenklinik
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. A. W. Schwenzer

Die Wirkung von Pyridoxal auf den Xanthurensäure-Test in der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

vorgelegt von Ernst Bartsich

aus Heureka

Frankfurt am Main 1962

B.

Aus der Universitäts-Frauenklinik
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. A. W. Schwenzer

Die Wirkung von Pyridoxal auf den Xanthurensäure-Test in der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

vorgelegt von Ernst Bartsich

aus Heureka

Frankfurt am Main 1962



Referent: Prof. Dr. med. L. Heller

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. A. Wacker

Dekan: Prof. Dr. med. K. Herzberg

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 3. 1962

INHALTSVERZEICHNIS

I. Literatur-Übersicht

A. Chemie und physiologische Chemie des Vitamin B₆

1. Chemische Struktur und Eigenschaften	6
2. Physiologische Chemie des Vitamin B ₆	6
3. Das Vitamin B ₆ im Tryptophanwechsel	7
4. Beziehungen des Vitamin B ₆ zum Kohlenhydratstoffwechsel	9
5. Beziehungen des Vitamin B ₆ zum Fettstoffwechsel	10

B. Das Vitamin B₆ in klinischer Sicht

1. Der Vitamin B ₆ -Mangel	11
a. Experimenteller Vitamin B ₆ -Mangel beim Tier	11
b. Experimenteller und alimentärer Vitamin B ₆ -Mangel beim Menschen	11
2. Klinische Anwendung des Vitamin B ₆	14
3. Der Nachweis eines Vitamin B ₆ -Mangels	15

C. Der Vitamin B₆-Mangel in der Gestationsperiode 11

D. Fragestellung 18

II. Experimenteller Teil

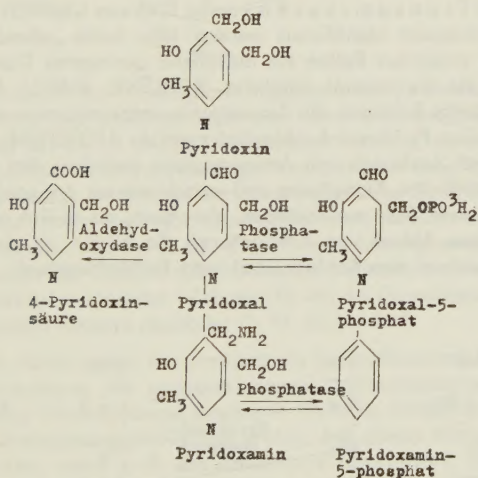
A. Material und Methode	19
B. Ergebnisse	20
C. Diskussion	21
D. Zusammenfassung	21

III. Schrifttumsverzeichnis 26



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Das Vitamin B₆ wurde von BIRCH und GYÖRGY 1936 entdeckt und in den darauffolgenden Jahren in schneller Aufeinanderfolge isoliert (KUHN, WENDT, LEPOVSKY) und synthetisiert (HARRIS, FOLKERS), rückte aber erst in den letzten Jahren mehr in den Blickpunkt ärztlichen Interesses. Das außerordentlich häufige Vorkommen dieses Vitamins im Pflanzen- und Tierreich spiegelt einerseits seine wichtige Rolle im Stoffwechsel wider, erklärt zum anderen damit aber auch die Seltenheit ausgesprochener Mangelerkrankungen und damit das jahrelange Fehlen sicherer Kenntnisse über das Vitamin. Lediglich aus Tierversuchen wußte man, daß sich ein Mangel an Vitamin B₆ an der Haut manifestiert und bezeichnete es deshalb als Adermin (a nti-D e r m a t i t i s - V i t a m i n), später als Pyridoxin (ein „Pyridin-abkömmling mit Hydroxylgruppen als chemische Struktur des Vitamins“). (10). Nur eine hauptsächlich im Pflanzenreich vorkommende Substanz, nämlich 2-Methyl-3-hydroxy-4, 5-di (hydroxymethyl)-pyridin wird heute noch als Pyridoxin bezeichnet (10, 51, 62). Zwei andere natürlich vorkommende Substanzen mit Vitamin B₆-Aktivität sind vornehmlich im tierischen Organismus zu finden: Pyridoxal (2-Methyl-3-hydroxy-4-formyl-5-hydroxy-methyl-pyridin), ein Aldehyd und Pyridoxamin (2-Methyl-3-hydroxy-4-aminomethyl-hydroxymethyl-pyridin), ein Amin dieser Verbindung (s. Formeln).



Chemische Struktur und Eigenschaften

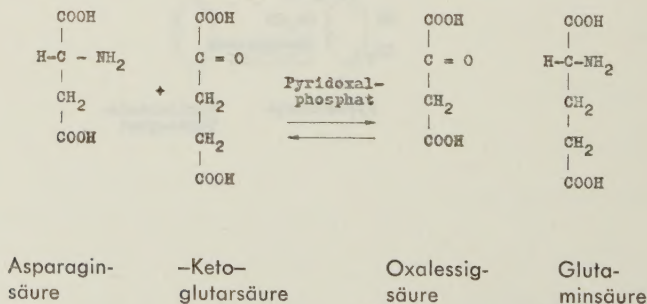
Das Pyridoxin ist eine Base und in Gegenwart oxydierender Mittel instabil. Es wird im Organismus zu Pyridoxal oxydiert, wobei die 4-Hydroxymethylgruppe in eine Formylgruppe überführt wird. Durch weitere Oxydation entsteht 4-Pyridoxinsäure (2-Methyl-3-oxy-5-hydroxy-methylpyridin-carbonsäure), die das physiologische Ausscheidungsprodukt des Vitamin B₆ darstellt. Sie besitzt keine Vitaminaktivität (1, 10, 51). Von PERLZWEIG und HUFF wurde die Bestimmung der 4-Pyridoxinsäureausscheidung nach Belastung mit Vitamin B₆ als Nachweis eines Vitaminmangels verwandt.

Physiologische Chemie des Vitamin B₆

Die drei chemisch verwandten Verbindungen mit Vitamin-B₆-Aktivität: Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin werden zusammenfassend als „Vitamin-B₆-Komplex“ oder „Vitamin-B₆-Gruppe“ bezeichnet. Ihre Vitaminaktivität jedoch können sie nur in der phosphorylierten Form entfalten, und zwar als Pyridoxal-5-phosphat. Die Phosphorylierung der einzelnen Komponenten des Vitamin-B₆-Komplexes vollzieht sich auf enzymatischem Wege. Allerdings ist bisher noch wenig über die Fermente, die diese Umformungen bewirken, bekannt (s. Formeln).

In Verbindung mit dem substratspezifischen Enzymeiweiß (Apoferment) nimmt das Vitamin in der phosphorylierten Form als Co-Ferment transaminierender, decarboxylierender, racemisierender, desulfurierender und desmolysierender Fermente an dem anaeroben Abbau der Aminosäuren teil (10, 34, 51, 62). Schon daraus geht die große Bedeutung dieses Vitamins für die lebende Zelle hervor.

Das Coenzym der *Transaminasen* konnte 1948 von UMBREIT und Mitarbeitern als Pyridoxal-5-phosphat identifiziert werden. Man hatte gefunden, daß Gewebe von pyridoxinfrei ernährten Ratten ein auffallend geringeres Transaminierungsvermögen besitzen als die normal ernährten (SCHLENK, SNELL). Bei Stämmen des *Streptococcus faecalis* R fanden die Transaminierungsreaktionen wieder statt, wenn man dem Nährboden Pyridoxal-5-phosphat zusetzte (LICHSTEIN). Die Transaminasen bewirken einen Austausch von Aminogruppen zwischen den im Kohlenhydratstoffwechsel entstehenden Ketosäuren und verschiedenen Aminosäuren. Sie befähigen damit die lebende Zelle zur Synthese, aber auch, da es sich um reversible Vorgänge handelt, zum Abbau von Aminosäuren. So bilden sie das Bindeglied des Aminosäurestoffwechsel zum Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel.



In letzter Zeit wird eine sog. Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase, die beim Myocardinfarkt im Serum erhöht gefunden wird, als Index für stattfindende Gewebeschäden und Nekrosen betrachtet (LA DUE, WROBLEWSKI).

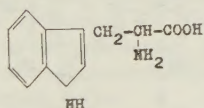
Die Aminosäure-Decarboxylasen enthalten als Coferment ebenfalls Pyridoxal-5-phosphat. Sie katalysieren die anaerobe Decarboxylierung von Aminosäuren. Dabei entsteht CO_2 und ein primäres Amin mit einer um ein C-Atom geringeren Kohlenstoffkette. Durch sie wird das Histidin zu Histamin, das 5-Hydroxytryptophan zu 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin oder Enteramin) abgebaut (48). Die 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase ist im tierischen Organismus weit verbreitet und zeigt besonders hohe Aktivität in Rattenleber und duodenum (8).

Weiterhin ist Pyridoxal-5-phosphat als Coferment der Racemasen wirksam, die die Racemisierung optisch aktiver Aminosäuren bewirken (Alanin-Racemase, Glutaminsäure-Racemase u. a.).

Auch die Desulfurasen, die Umsetzungen von schwefelhaltigen Aminosäuren, z. B. von Cystin katalysieren, enthalten Pyridoxal-5-phosphat als Coenzym.

Das Vitamin B₆ im Tryptophan-Stoffwechsel

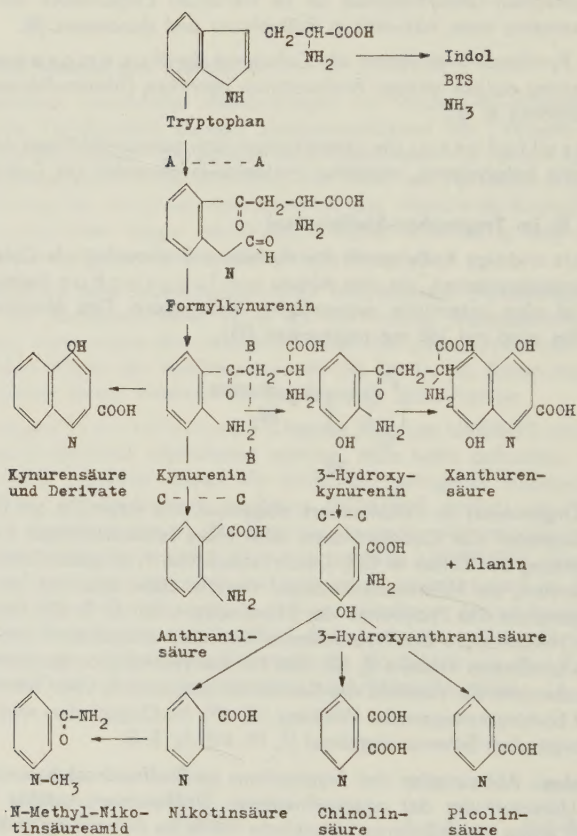
Eine besonders wichtige Rolle spielt das Pyridoxal-5-phosphat als Coferment einer Reihe von Fermentsystemen, die den Abbau von Tryptophan katalysieren. Das Tryptophan ist eine essentielle aromatische Aminosäure. Das Minimum des täglichen Bedarfes wird mit 160 mg angegeben (31).



Es wird im Organismus zu Nikotinsäure abgebaut, die ihrerseits als Nikotinsäureamid ein Bestandteil der Coenzyme, also eines lebenswichtigen Fermentes für die innere Atmung der Zellen ist (38). Durch Gaben von Tryptophan kann, wenn auch nur im Tierversuch, ein Nikotinsäuremangel verhütet bzw. beseitigt werden (21, 43). So stellt Tryptophan das Provitamin der Nikotinsäure dar (3, 7, 62). Die biologische Synthese der Nikotinsäure aus Tryptophan allein reicht jedoch nicht aus zur Deckung des Bedarfes an diesem Vitamin (3, 13). Das mit der Nahrung aufgenommene Tryptophan wird außerdem als Vorstufe des Serotonins angesehen, einer hormonähnlichen Substanz mit blutdrucksteigernder Wirkung (13, 49). Im Organismus wird das Tryptophan nach folgendem Schema abgebaut (7, 19, 62): (s. S. 8)

Da die einzelnen Abbaustufen des Tryptophans im Stoffwechsel bekannt sind, kann man durch Untersuchung der ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte Rückschlüsse auf die durch einen Vitaminmangel blockierte Stelle im Abbauweg ziehen. Die Ausscheidung von „Zwischenprodukten“ ist erhöht. Bei einem Abbau über die Stufen A-B-C-D-E ist also, wenn z. B. die Abbaustufe C vermehrt, die Stufen D und E dagegen überhaupt nicht gefunden werden, auf eine Unterbrechung an der Stelle C→D zu schließen.

Für die Umwandlung von Tryptophan in Formylkynurenin (s. Schema) ist das Vitamin B₁ (Thiamin) notwendig. Tatsächlich wurde auch bei experimentell erzeugtem Vitamin-B₁-Mangel nach einer entsprechenden Tryptophan-Test-Dosis kein Formylkynurenin im Urin gefunden (7). Der Abbauweg ist bei A→A blockiert.



Ein weiteres B-Vitamin ist als Coferment für den Umbau von Kynurenin in 3-Hydroxykynurenin katalytisch wirksam (B---B, Riboflavin) (7,20).

Die zentrale Stellung im Tryptophanabbau nimmt das Kynurenin ein. Der Normalweg, nämlich die Umwandlung von Kynurenin bzw. Hydroxykynurenin in Anthranilsäure und Alanin bzw. Hydroxyanthranilsäure und Alanin ist nur in Gegenwart der Kynureninase möglich. Dieses Ferment benötigt für seine Wirksamkeit Pyridoxal-5-phosphat als Coenzym. Auch unter physiologischen Verhältnissen werden verschiedene Nebenwege des Kynureninabbaues, allerdings nur in geringem Ausmaß, beschritten, die jedoch unter den Bedingungen des Vitamin-B₆-Mangels erheblich an Bedeutung gewinnen. Das Kynurenin wird einerseits durch hydrolytische Spaltung in Anthranilsäure und Alanin, andererseits durch Desaminierung und Ringbildung zu Kynurensäure umgeformt. Aus dem 3-Hydroxykynurenin entsteht durch Ringschluß Xanthurensäure (4, 8-Dioxychinolin-2-carbonsäure). Diese Reaktionen sind ebenfalls vom Vitamin B₆ abhängig, werden aber durch einen Vitamin-B₆-Mangel nicht blockiert, da ihre Fermente (Kynurenin- bzw. Hydroxykynurenin-Transaminase) einem Mangel gegenüber weniger empfindlich sind. Bei B₆-Mangelzuständen tritt also die von der Kynureninase gesteuerte „splitting-reaction“ zugunsten der weniger B₆-abhängigen „cyclisation-reaction“ in den Hintergrund (3,60).

Die Xanthurensäure, nach ihrer auffallend gelben Farbe so benannt, kann von fast allen Tierspezies (mit Ausnahme von Katzen; wahrscheinlich bedingt durch eine sehr geringe Kynurenin-Transaminase-Aktivität (5)) gebildet werden (44, 3). Die Spontanausscheidung beim gesunden Erwachsenen beträgt im Mittel 5 mg/ 24 h, ist jedoch vom Eiweiß- und Vitamingehalt der Nahrung stark abhängig (1, 6, 19, 46, 62). Ohne vorhergehende Tryptophanbelastung, sei es peroral, subcutan oder intravenös, kann sich die Xanthurensäureausscheidung auch im Zustande des Vitamin-B₆-Mangels in normalen Grenzen halten.

Der Abbau des Tryptophans auf einem anderen Weg, nämlich zu Indol, Brenztraubensäure und Ammoniak, wird durch das Ferment Tryptophanase katalysiert, in dem Pyridoxal-5-phosphat als Coenzym wirksam ist. Dieser Abbau wird aber von Cortison stark gehemmt (2). Cortison fördert auf diese Weise – durch Hinderung des Abbauweges, bei dem Kynurenin entsteht – indirekt den Abbau des Tryptophans in Richtung Kynurenin.

Beziehungen des Vitamin B₆ zum Kohlenhydratstoffwechsel

Unter den Bedingungen des Vitamin-B₆-Mangels gelang es bei gleichzeitiger Tryptophan- und Fettbelastung, im Tierexperiment diabetische Symptome hervorzurufen (3, 24, 25, 26, 27). Dabei führte besonders die zusätzliche Tryptophanbelastung zu einer Labilisierung des Kohlenhydrathaushaltes:

Anfangs kam es zu einer Gewichtszunahme, Hyperglykämie (170–480 mg %) und Glukosurie. Im weiteren Verlauf wurde der Glykogengehalt der Leber und der Muskulatur reduziert, die B-Zellen des Pankreas zeigten degenerative Veränderungen. Diese diabetischen Symptome traten auch nach Injektionen von Xanthurensäure auf, aber nur dann, wenn sich die Tiere im Zustande eines Vitamin-B₆-Mangels befanden. Die Verfasser schreiben die hier nachweisliche diabetogene Wirkung der synthetischen exogenen wie auch der nach Tryptophanbelastung entstehenden endogenen Xanthurensäure mit ihrem hohen Zinkbindungsvermögen zu. Sie soll dadurch eine sog. Entzinkung der Inselzellen mit einer nachfolgenden Schädigung bewirken.

Die Ergebnisse anderer Untersuchungen (3, 22, 33, 60) sprechen jedoch gegen eine diabetogene Wirkung der Xanthurensäure. Abgesehen von der Möglichkeit verschiedener Empfindlichkeit der jeweils verwendeten Tiere (22), ist daran zu denken, daß im B₆-Mangelzustand aus dem Tryptophan noch andere, bislang nicht bekannte Stoffwechselprodukte entstehen können, die diabetische Symptome hervorrufen; es braucht hier also kein spezifischer Effekt der Xanthurensäure vorzuliegen (3, 60).

Wenn auch ein Vitamin B₆-Mangel im Zusammenhang mit Tryptophan- und Fettbelastungen – die gleichzeitige Fettbelastung beansprucht den Vitamin-Vorrat zusätzlich – zu Störungen im Kohlenhydrathaushalt disponieren kann, so erscheint doch die einmalige Anwendung des Tryptophanbelastungstestes zur Erkennung eines Mangels mit der damit verbundenen stoßweisen Überschwemmung des Organismus mit Xanthurensäure durchaus unbedenklich, zumal außer KOTAKES Beobachtungen alle bisherigen Ergebnisse gegen eine toxische bzw. diabetogene Wirkung der Xanthurensäure sprechen.

Beziehungen des Vitamin B₆ zum Fettstoffwechsel

Obgleich bisher noch kein direkter Beweis für die Beteiligung des Vitamin B₆ als Coenzym bestimmter fermentativer Reaktionen im Fettstoffwechsel erbracht wurde, weisen einige experimentelle Befunde auf spezielle Beziehungen des Vitamins zu den essentiellen Fettsäuren hin. Zusammen mit den Fettsäuren ist das Vitamin B₆ für die Erhaltung normaler Zellfunktionen und die Regulierung der Permeabilität notwendig (SINCLAIR, WILLIAMS). Infolge eines Mangels werden die Enzymfunktionen beeinträchtigt und die Zellen geschädigt. Dabei kommt es zu einer Anhäufung von Lipoidsubstanzen in den geschädigten Zellen.

Bemerkenswert erscheinen hier die von RINEHART und GREENBERG (40) an jungen Rhesusaffen unter den Bedingungen des Vitamin-B₆-Mangels gefundenen Ergebnisse. Der Mangel führte regelmäßig zu sklerotischen Läsionen der Gefäßintima von Aorta, Coronarien und kleinen Arterien, aber nicht der Arteriolen, begleitet von Lipoidanhäufungen besonders in den tieferen Schichten der Läsionen. Bei Kontrolltieren mit genügender Vitamin-B₆-Zufuhr traten diese Erscheinungen, die in morphologischer Hinsicht eine große Ähnlichkeit mit der menschlichen Atherosklerose aufweisen (39, 40), nicht auf. Bei Ratten führte einerseits die Verfütterung großer Mengen von Fettsäure oder Neutralfett (24, 27, 60) zu einer beträchtlichen Zunahme der Xanthurensäureausscheidung nach Tryptophangaben, ein Mangel an Vitamin andererseits zu einer Abnahme des Gesamtkörperfettes und des Neutralfettes der Leber (CARTER, BEATON, BEARE). Bei Kaninchen zeigten sich schon nach einer kurzdauernden Fettbelastung Veränderungen im Tryptophanstoffwechsel, bei denen nach Tryptophanbelastung eine für den Vitamin-B₆-Mangel typische Erhöhung der Xanthurensäureausscheidung und ein Verschwinden der Anthranilsäureausscheidung zu verzeichnen war (60). Man nimmt an, daß durch die Fettbelastung die Vitamin-B₆-Reserven reduziert werden, so daß bei der nachfolgenden Tryptophanbelastung das Vitamin für den Abbau des Tryptophans nur ungenügend zur Verfügung steht und dieser damit unter den Bedingungen des Vitaminmangels erfolgt (3). Dabei ist allerdings auch die Möglichkeit einer Störung der physiologischen Darmflora mit entsprechender Beeinträchtigung der enteralen Vitamin-B₆-Synthese durch die Fettbelastung in Betracht zu ziehen (60). Die Vorstellungen über die direkten Beziehungen des Vitamin B₆ zu dem Fettstoffwechsel konnten jedoch noch nicht auf einen einheitlichen Nenner gebracht werden.

DAS VITAMIN B₆ IN KLINISCHER SICHT

Der Vitamin B₆-Gehalt der gewöhnlichen Nahrungsmittel ist vollkommen ausreichend, zur Deckung des Bedarfes an diesem Vitamin, so daß rein alimentäre Mangelzustände relativ selten auftreten. Erst durch experimentell hervorgerufene Mangelzustände durch Vitamin B₆-Antagonisten wie z. B. Desoxypyridoxin oder Thiosemicarbazid (15, 37, 51) oder durch eine Vitamin B₆-Mangelkost gelang es, genauere Kenntnisse über seine klinische und pathologische Bedeutung zu erhalten.

Im **Tierversuch** (an Ratten, Hunden, Schweinen, Affen, Vögeln, Hamstern, Mäusen) äußerte sich ein

Experimenteller Vitamin B₆-Mangel

in verschiedenen Erscheinungsbildern, wie Verlangsamung des Wachstums, zentralnervösen Störungen mit epileptiformen Anfällen, charakteristischen Hautläsionen und Anaemieform, die, je nach der getesteten Tierart, mehr in quantitativer als in qualitativer Hinsicht variierten. Ein

Vitamin B₆-Mangel bei Menschen

kann durch unzureichende Vitaminaufnahme bzw. Resorptionsstörungen oder eine anormale Darmflora, aber auch durch eine Steigerung der vom Vitamin B₆ als Coenzym katalysierten Stoffwechselvorgänge verursacht werden. Abgesehen von Säuglingen und Kindern zeigt sich der menschliche Organismus einer Vitamin B₆-Mangelkost gegenüber doch ziemlich resistent, da ein beträchtlicher Teil des Bedarfes durch eine bakterielle Synthese der Darmflora gedeckt wird. Bei Kindern kann infolge des erhöhten Wachstumbedarfes wesentlich eher ein Mangel hervorgerufen werden als bei Erwachsenen. So führte die Ernährung zweier Kinder mit einer an Vitamin B₆ armen Diät (SNYDERMANN) zu einer erheblichen Steigerung der Xanthurensäureausscheidung nach Tryptophanbelastung und die Ausscheidung von N-Methylnikotinamid, dem Endprodukt des Nikotinsäurestoffwechsels, sistierte als Folge der beeinträchtigten Nikotinsäuresynthese. Nach 76 Tagen traten Konvulsionen bei dem einen, nach 130 Tagen eine hypochrome Anaemie bei dem anderen Kind auf. Durch Vitamin B₆-Gaben erfolgte eine prompte Normalisierung der Stoffwechselverhältnisse. Wurde in einem anderen Versuch neben der Vitamin B₆-armen Diät Antivitamin in Form von Desoxypyridoxin (60–150 mg i. m./die (51)) verabreicht, traten die Symptome des Vitamin B₆-Mangels bedeutend früher auf. Bei dem größten Teil der Patienten entwickelten sich schon nach zwei bis drei Wochen seborrhoeähnliche Hauterscheinungen in den Nasolabialfalten um Augen und Mund und breiteten sich über Gesicht, Stirn, Kinn und Nacken aus; an Armen und Beinen trat eine schuppige pellagroide Dermatitis auf. Als weitere Symptome zeigten sich: Erosionen um den Mund, ähnlich einer Cheilosis, Glossitis, Conjunktivitis, periphere Arthritis, Lymphopenie. Eine Mischung von Thiamin, Riboflavin und Nikotinamid beeinflusste diese Erscheinungen in keiner Weise, dagegen bildeten sie sich nach Vitamin B₆-Gaben innerhalb von 48 bis 72 Stunden zurück.

Neben den experimentell erzeugten Mangelzuständen mit den entsprechenden Erscheinungen kam es durch besondere Umstände zum spontanen Auftreten eines isolierten Vitamin B₆-Mangels, und zwar bei Säuglingen in den USA. Durch den Aufarbeitungsprozeß von Kuhmilch im Autoklaven wurde der natürliche Vitamin B₆-Gehalt von 180 γ /l auf etwa 60 γ /l reduziert. Bei den lediglich mit dem Trockenmilchpräparat ernährten Kindern traten generalisierte Krampfanfälle, begleitet von hochfrequentem Puls (180/min.) und schnappender Atmung, Lippenzyanose und Veränderungen im EEG auf (10, 51, 62). Schon die Umstellung auf eine natürliche Er-

nährung mit normalem Vitamingehalt (180 γ /l Milch) normalisierte die Verhältnisse.

Die als besonders kennzeichnendes Mangelsymptom auftretenden epileptiformen Krampfanfälle werden auf eine

Störung im Glutaminsäurestoffwechsel des Zentralnervensystems,

das von allen Organen die größte Menge Glutaminsäure enthält, zurückgeführt. Da das Vitamin B₆ als Coferment an den enzymatischen Umsetzungen der Glutaminsäure, besonders als Bestandteil der Decarboxylase und Transaminase, beteiligt ist, macht sich ein Mangel, bzw. eine Verwertungsstörung besonders am Zentralnervensystem bemerkbar, und zwar in einer Herabsetzung der zerebralen Krampfschwelle. Die Verabreichung von Vitamin B₆ zeigte bei derartigen Erregungszuständen eine sedierende Wirkung auf die zentralen Bezirke und zum Teil gute Erfolge bei der Behandlung von postoperativem Erbrechen, Kinetosen, Paralysis agitans, choreatischen Zuständen usw.

Interessante Beobachtungen wurden im Zusammenhang mit der Verabfolgung von

INH bei der Behandlung der Tuberkulose

gemacht (1, 46). Es traten – in Abhängigkeit von der Höhe der INH-Tages-Dosis – bei einem erheblichen Prozentsatz der Patienten Polyneuritiden und andere toxische Erscheinungen des peripheren Nervensystems auf. Auf die anfangs subjektiven Störungen, die große Ähnlichkeit mit dem sogenannten „burning-feet-Syndrom“ hatten, folgten später objektiv nachweisbare, symmetrisch auftretende Sensibilitätsstörungen und ausgedehnte Paresen der Zehen- und Fußmuskulatur mit wechselndem Verhalten der Sehnenreflexe. Die gleichen Erscheinungen konnten im Tierversuch an Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen (ZBINDEN, STUDER) durch hohe INH-Dosen (200 bis 250 mg/kg/die) hervorgerufen werden. Die histologische Untersuchung der peripheren Nerven zeigte schwere degenerative Veränderungen an den Nervenfasern und Markscheiden und zum Teil vollständige Atrophie der Nervenfasern (ZBINDEN, STUDER, KLINGHARDT). Die bei der Probeexzision aus dem Nervus peroneus von Kranken mit Polyneuritis bei INH-Therapie erhobenen histopathologischen Befunde (KLINGHARDT) stimmten weitgehend mit denen, die bei der experimentell-toxischen „INH-Neuritis“ festgestellt und bei Vitamin B₆-Mangel beobachtet wurden, überein. (1). Da bei Menschen nach Absetzen des INH und Verabreichung von Vitamin B₆ die neurologischen Symptome weitgehend zurückgehen und im Tierversuch durch zusätzliche Gaben von Vitamin B₆ zu verhältnismäßig hohen INH-Dosen die schweren toxischen Veränderungen am peripheren Nerven verhindert werden, kann ein wirkungskausaler Zusammenhang zwischen der bei INH-Behandlungen auftretenden Polyneuritis und einer Vitamin B₆-Stoffwechselstörung mit Sicherheit angenommen werden. Die Vitamin B₆-Stoffwechselstörung wird jedoch nicht durch das INH verursacht (1), sondern entsteht durch einen erhöhten Eiweißumsatz bei chronischen Eiterungen und konsumierenden Krankheiten, z. B. bei Tuberkulose mit den Folgeerscheinungen. Der dadurch erhöhte Verbrauch an Vitamin B₆ kann den Vorrat derart erschöpfen, daß ein latenter Mangel resultiert. Unter diesen Bedingungen wird die Toxizität des in kleineren Dosen (10 mg/kg/die) unter normalen Stoffwechselverhältnissen gut verträglichen INH außerordentlich verstärkt, und es kommt zu Schädigungen der peripheren Nerven, wie es sonst nur bei Überdosierungen der Fall ist. Entsprechend dem vorhandenen Vorrat an Vitamin B₆

können dagegen selbst nach hohen INH-Dosen über längere Zeit toxische Erscheinungen ausbleiben. Über den jeweiligen Vitamin B₆-Vorrat orientiert der Tryptophanbelastungstest. Bei den so gefährdeten Patienten kann durch eine Vitamin B₆-Prophylaxe die Entwicklung der Polyneuritis verhindert werden. Das INH wirkt also als toxisches Agens auf die Nervensubstanz. Dem Vitamin B₆-Mangel kommt dabei die Rolle des Schrittmachers der Schädigungen durch Herabsetzungen der Toleranz des Nervengewebes für das INH zu (1). Die Annahme, daß das INH dem Gewebe Vitamin B₆ entzieht, indem es mit dem Vitamin einen Isonikotinylnhydrazon-Komplex bildet und in dieser Form ausgeschieden wird, konnte von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden. Sie fanden keinen Anhalt für einen Einfluß der INH-Therapie auf den Vitamin B₆-Verbrauch.

Eine Beeinträchtigung des therapeutischen Effektes des INH durch hohe Vitamin B₆-Gaben zur Schutzbehandlung bei INH-Therapie konnte bisher nicht nachgewiesen werden (46). Die Untersuchungen in vitro über einen Antagonismus zwischen dem Vitamin B₆ und der tuberkulostatischen Wirkung des INH führten zu unterschiedlichen Ergebnissen (1).

Der Einfluß des Vitamin B₆-Mangels auf die Blutbildung

Zur Haemoglobinsynthese sind eine Reihe von Aminosäuren erforderlich. Da das Vitamin B₆ als Coferment der Transaminasen im Aminosäurestoffwechsel eine zentrale Stellung einnimmt, beeinträchtigt ein Mangel den Aufbau von wichtigen Aminosäuren und damit die Haemoglobinsynthese. Das Histidin ist beispielsweise ein unbedingt erforderlicher Baustein des Haemoglobins. Es wird zum Teil mit der Nahrung zugeführt. Einen erheblichen Anteil an der Deckung des Bedarfes hat aber auch die Biosynthese, bei der das Vitamin B₆ als Coferment der Transaminase mitwirkt (45). Damit ist die Möglichkeit gegeben, die Biosynthese des Histidins durch Vitamin B₆ zu beeinflussen und so eine beschleunigte Regeneration der Blutbildung bei Mangel- und Blutungsanämien zu erreichen. Bei der Synthese des zum Haemoglobinaufbau notwendigen Prolins ist das Vitamin B₆ ebenfalls beteiligt, und zwar als Coferment der Transaminase, die die Umwandlung von zum Teil beim Abbau des Histidins entstehender Glutaminsäure und von Ornithin in Prolin katalysiert. Ein Mangel an Prolin hat eine verminderte Haemoglobinsynthese zur Folge (45). Durch eine stark gesteigerte Blutneubildung oder auch durch eine vermehrte Beanspruchung des Vitamins zur Bindung des Histamins bei allergischen Erkrankungen kann der Vorrat derart reduziert werden, daß außer dem primär auftretenden Zustand des Vitaminmangels ein sekundärer Mangel resultiert und die Haemoglobinbildung beeinträchtigt (mikrozytäre, normochrome oder hypochrome Anämie). Bei der Genese der Anämie spielt auch eine Dysfunktion in den diencephalen Eiweißstoffwechselzentren eine entscheidende Rolle (HOFF). Es besteht daher die Möglichkeit, daß durch eine primäre Beeinflussung der Hirnzentren durch Vitamin B₆ eine Normalisierung des fehlgesteuerten Aminosäurehaushaltes erreicht werden kann.

Auch das Tryptophan, vermutlich aber ein von dem Tryptophan herrührendes Umwandlungsprodukt dient als Bildungsmaterial des Haemoglobins im Organismus oder übt einen Reiz auf das haematopoetische System aus (17).

Der Vitamin B₆-Mangel als Ursache von Hauterkrankungen

Im Tierversuch manifestiert sich ein Mangel an Vitamin B₆ hauptsächlich an der Haut. Es kommt zur Atrophie der Haarfollikel, der Epidermis und Talgdrüsen, zu

Hyperkeratose, Ödemen und Akanthose, also zu Symptomen, die große Ähnlichkeit mit den Erscheinungen eines Mangels an essentiellen Fettsäuren haben, aber nicht mit ihnen identisch sind (62). Bei Versuchspersonen wurden durch einen Mangel ähnliche Symptome hervorgerufen: um Mund, Nase und Augen trat ein Erythem auf, das später von graugelblichen Schuppen bedeckt wurde und sich über Wangen, Kinn und Nacken ausbreitete. An der Lippen- und Wangenschleimhaut zeigten sich feine Erosionen, die nach dem Aussehen nicht von der Cheilosis des Lactoflavinmangels zu unterscheiden waren (46, 51). Bei einem großen Teil von Patienten mit toxisch-allergischen Hauterscheinungen, Lichtdermatosen, seborrhoischen und endogenen Ekzemen, Psoriasis und Erythematodes zeigte sich eine hohe Xanthurensäureausscheidung nach Tryptophanbelastung als Ausdruck eines Vitamin B₆-Mangels. Bei Applikation von Vitamin B₆ (100 mg/die i.m.) normalisierte sich die Xanthurensäureausscheidung und die Hauterscheinungen klangen auffällig schnell ab (23).

Das Vitamin B₆ bei Allergie

Dem Vitamin B₆ schreibt man, bedingt durch seine günstige therapeutische Beeinflussung allergischer Erkrankungen einen antiallergischen Effekt zu (23, 45). Das bei diesen Erkrankungen vermehrt gebildete Histamin wird wahrscheinlich vom Vitamin B₆ gebunden und unwirksam gemacht. Damit wird andererseits aber der Vitaminvorrat zusätzlich beansprucht, so daß schließlich ein Mangel resultiert.

Die klinische Anwendung des Vitamin B₆

Entsprechend der mannigfaltigen Erscheinungsbilder bei einem Vitamin B₆-Mangel gibt es bisher noch keine klar umrissene Indikationsstellung zur therapeutischen Anwendung des Vitamins. Jedoch liegen umfangreiche Berichte über gute Erfolge bei einer Vitamintherapie vor. Eine günstige Wirkung hatte das Vitamin B₆ bei Erregungszuständen zentraler Bezirke, wie choreatischen Zuständen, essentiellem Tremor, motorischer Unruhe während einer Insulinkur oder akuter und chronischer Alkoholintoxikation. Nach Vitamin B₆-Injektionen von 50–100 mg i. v./die besserte sich der Zustand von Patienten mit einer Paralysis agitans schon nach 8–10 Tagen (1). Neurologische Krankheitsbilder, wie amyotrophische Lateralsklerose, poliomyelitische und diphtheritische Lähmungen, posteklamptische Quadriplegie, multiple Sklerose, Myasthenie wurden mit Vitamin B₆ zum Teil erfolgreich behandelt. Neuerdings wird Vitamin B₆ in hohen Dosen (300 mg i. m.) bei früh-infantiler diffuser Hirnsklerose und kindlichen Encephalopathien empfohlen (9). PFEIFER und Mitarbeiter lösten durch hohe Gaben von Hydraziden (Thiosemicarbazid) zwecks Schockbehandlung bei Psychosen epileptiforme Krämpfe aus, die sie durch Vitamin B₆ Verabfolgung zu kúpiieren vermochten (37).

Bei der Behandlung von hypochromen Anaemien konnten STEPANTSCHITZ und SCHREINER mit Vitamin B₆ sehr gute Erfolge erzielen, die, und das wird anhand von Krankheitsgeschichten aufgefúhrt, ausschließlich der Vitamin B₆-Wirkung zuzuschreiben sind (45). Bei der Therapie von Agranulozytosen dagegen, bei denen man in Anbetracht des ernstesten Krankheitsbildes nicht auf Mittel verzichten konnte, deren therapeutischer Effekt bekannt ist, ließ sich die Wirksamkeit des Vitamins nicht objektivieren.

KNAPP und GASSMANN (23) berichten über gute Erfolge des Vitamin B₆ bei toxisch-allergischen Hauterscheinungen und Lichtdermatosen. Verschiedene andere Hautleiden, wie Stomatitis aphthosa, Erythematodes, Lichen ruber planus, wurden ebenfalls erfolgreich mit Vitamin B₆ behandelt. Weiterhin besitzt das Vitamin B₆ eine

antiemetische Wirkung bei Nausea, Emesis und Hyperemesis gravidarum, postoperativ und postnarkotischem Erbrechen und wird bei der Behandlung dieser Zustände als das Mittel der Wahl angesehen (10, 35, 46).

Die bei der sog. Strahlenkrankheit, also im Anschluß an therapeutische Röntgenbestrahlung auftretenden Beschwerden (Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen) konnten durch Gaben von 25–75 mg Vitamin B₆ in drei Tagen beseitigt und durch 25 mg vor der Bestrahlung verhindert werden (4, 46).

Aufgrund vielfacher Erfolge hält man das Vitamin B₆ zur Therapie zahlreicher weiterer Erkrankungen indiziert: Migräne, Menière, Menorrhagien, Metrorrhagien, glykosid-refraktärer Herzinsuffizienz, Kollaps- und Schockzuständen, Paresen bei Poliomyelitis.

Bei der Therapie ist zu berücksichtigen, daß der Bedarf an dem Vitamin je nach Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Ausmaß der täglichen Eiweißaufnahme variiert. Er ist besonders erhöht bei Kranken und Rekonvaleszenten, sowie bei Kindern infolge des Wachstums und bei Graviden (1, 6, 23, 34, 46). Der tägliche Bedarf wird mit 1–2 mg angegeben (46, 51).

Das Vitamin B₆ kommt in Form von Tabletten, Injektionslösungen, Tropfen und Salben zur Anwendung.

Der Nachweis eines Vitamin B₆-Mangels

Da beim Menschen ausgeprägte und charakteristische Ausfallserscheinungen fehlen, ist die klinische Diagnose eines Vitamin B₆-Mangels, besonders eines latenten, schwierig und nur mit indirekten Methoden zu beweisen:

1. Bestimmung der 4-Pyridoxinsäure,

des physiologischen Ausscheidungsproduktes des Vitamin B₆-Stoffwechsels. Unter den Bedingungen des Vitamin B₆-Mangels bzw. bei erhöhtem Bedarf wird bei Belastung mit hohen Dosen Vitamin weniger Pyridoxinsäure im Urin ausgeschieden als unter normalen Verhältnissen (1).

2. Bestimmung des Blutharnstoffes.

Nach Belastung mit 30 g Alanin geht normalerweise der Blutharnstoffspiegel innerhalb von 12 Stunden auf den Ausgangswert zurück. Dieser Abfall bleibt bei einem – auch latenten – Mangel nach der Alaninzufuhr aus, ist jedoch durch Gaben von Vitamin B₆ prompt herbeizuführen (14). Diese Methoden eignen sich ebenso wenig wie mikrobiologische Bestimmungen als routinemäßiges Verfahren zur Aufdeckung eines Vitamin B₆-Mangels, da ihnen die erforderliche Spezifität fehlt. Die empfindlichste Untersuchungsmethode zur Erkennung eines Mangels ist die durch ihre hohe Spezifität und verhältnismäßig einfache und schnelle Handhabung gekennzeichnete

3. Bestimmung der Xanthurensäureausscheidung

nach oraler Belastung mit 10 g dl – oder 5 g l – Tryptophan. Sie beruht auf der photometrischen Messung einer grünen Ferri-Xanthurensäure-Verbindung, die sich im Harn bei schwach alkalischem pH (optimal 7,3–7,5) ohne weitere Anreicherungsverfahren bildet (42). Der gesunde Organismus scheidet nach der Belastung zwischen 0 und 30 mg/24 h aus. Werte über 50 mg/24 h werden als pathologisch angesehen und gelten als Zeichen eines Mangels, wenn auch noch keine klinischen Symptome

manifest geworden sind (34, 52, 53, 56, 61). Bei einem physiologischen oder einem künstlich erzeugten Mangel kann die Xanthurensäureausscheidung nach Belastung mit Tryptophan auf Werte von 100–200 mg/24 h und höher ansteigen, durch Vitamin B₆-Gaben aber stark unterdrückt werden.

Die nahezu 100%ige Erfassung und Rückgewinnung von reiner, nachträglich dem Urin in verschiedenen Mengen zugesetzter Xanthurensäure bestätigt die Exaktheit der quantitativen Methode (34, 42, 44, 53, 61). Durch papierchromatographische Untersuchungen konnte die Spezifität dieser Methode gesichert werden (34, 53, 42, 56, 58), d. h., die auf den Chromatogrammen gefundenen Mengen von Xanthurensäure entsprachen den quantitativ gemessenen Xanthurensäure-Konzentrationen des Urins (34). Zusätzlich zu den unter normalen Stoffwechselverhältnissen gefundenen Tryptophanmetaboliten (Xanthurensäure, Kynurenin, Kynurensäure und Na-acetyl-kynurenin) ließen sich bei einem Vitamin-B₆-Mangel 3-Hydroxykynurenin und Derivate sowie Na-acetyl-3-hydroxykynurenin nachweisen, die nach Vitamin B₆-Gaben verschwanden.

Die erhöhte Xanthurensäureausscheidung ist also spezifisch für den Nachweis eines Vitamin B₆- Mangels.

Der Vitamin B₆-Mangel in der Gestationsperiode

Während der Schwangerschaft ist der Bedarf an Vitamin B₆ – wie an Vitaminen überhaupt – erhöht. Gegen Ende des 3. Schwangerschaftsmonats (12.–14. Woche) kommt es, auch bei anscheinend ausreichender Ernährung, zu den ersten, klinisch allerdings nicht manifest werdenden Mangelerscheinungen (54, 56, 57). Als Zeichen eines, in diesem Falle latenten Vitamin B₆-Mangels, werden nach Belastung mit Tryptophan große Mengen Xanthurensäure ausgeschieden. Die Höhe der Xanthurensäureausscheidung steht jedoch in keinem Verhältnis zum jeweiligen Stadium der Schwangerschaft, sondern sie ist lediglich von der Ernährung und von dem Vitamin B₆-Vorrat bzw. dem Ausmaß des Mangels im Organismus abhängig (19, 61). Sie beträgt nach Tryptophanbelastung – ohne vorherige Belastung halten sich die Ausscheidungswerte auch bei ausgesprochenem Mangel durchaus in normalen Grenzen – bei Schwangeren im Durchschnitt 195 mg/24 h. (52, 54, 56, 57). Bei Gestosen liegen die Werte etwas höher, sind aber unabhängig vom Grad der Gestose (54). Eine Übersicht über die im allgemeinen gefundenen Werte zeigt die folgende Tabelle.

	Durchschnitt	Streuungsbreite	Literatur
Gesunde	I. 12,5 mg	0–38 mg	56
	II. 17,0 mg	4–30 mg	54
	III. 11,3 mg	0–25,5 mg	52
Gravida norm.	I. 195 mg	0–813 mg	56
	II. 191 mg	62–324 mg	54
	III. 194,4 mg	70–312 mg	52
Gestosen	I. 300 mg	94–666 mg	56
	II. 314 mg	94–666 mg	54
	III. 295,4 mg	84–663 mg	52

Die prompte Normalisierung der erhöhten Xanthurensäureausscheidung nach Gaben von Vitamin B₆, und zwar in Dosen von 25 mg/24 Stunden vor bis 1 Stunde nach und 5–15 mg 30 Minuten vor der Tryptophanbelastung bestätigt die Annahme, daß

es sich hier um Mangelerscheinungen und nicht um eine Vitamin B₆-Stoffwechselstörung handelt. Die Wiederholung des Xanthurensäuretestes nach einiger Zeit ohne Vitamingaben zeigte abermals beträchtlich erhöhte Werte. Bei einer Dauerbehandlung mit einer Tagesdosis von 10 mg Vitamin B₆ gelang es, im Tryptophanbelastungstest völlig normale Werte zu erzielen (55), dagegen konnte durch Verabreichung von Thiaminhydrochlorid (5 mg), Riboflavin (7 mg) und Nikotinsäure (50 mg) (55, 56), sowie Aspirin (4800 mg) (61) die abnorme Xanthurensäureausscheidung in keinem Falle deutlich gesenkt werden.

Beim Vorliegen einer Vitamin B₆-Stoffwechselstörung, d. h., eines metabolischen Blockes, könnten die Verhältnisse nicht durch Vitamin B₆ normalisiert werden, ebenso wenig dann, wenn die erhöhten Xanthurensäurewerte durch ein höheres spezifisches Gewicht des Urins bei Gestosen (Antidiurese bei Toxaemie) bedingt wären. Zudem müßte bei einer Gestose die spontane Xanthurensäureausscheidung gegenüber der normalen erhöht sein. Dies ist jedoch nicht der Fall (44). Zum Nachweis eines Mangels während der Schwangerschaft wurde die Pyridoxinsäureausscheidung im Urin nach Belastung mit Vitamin B₆ bestimmt und gegenüber normalen Verhältnissen erniedrigt gefunden. Die Vitamin B₆-Retention ist bei Schwangeren größer (56), ein Ausdruck also für einen erhöhten Bedarf. Beweisend für einen Mangel ist weiterhin die papierchromatographische Untersuchung, in diesem Falle die offensichtliche Identität von Tryptophanmetaboliten bei experimentell erzeugtem Vitaminmangel bei Tieren und dem in der Schwangerschaft des Menschen und die Beseitigung dieser Metaboliten nach Vitamin B₆-Gaben (56, 58). Außerdem wurde der Pyridoxalphosphatgehalt der Leukocyten im zirkulierenden Blut untersucht und bei Schwangeren gegenüber Nichtschwangeren erniedrigt gefunden. Durch Gaben von Pyridoxalphosphat per os stieg er unverzüglich auf die Höhe der Werte von Normalkontrollen (59).

Die Ursache dieses auch bei normaler Ernährung auftretenden Mangels wird in dem steigenden Bedarf des wachsenden Foetus, der den mütterlichen Vorrat außerordentlich beansprucht, gesucht (44, 54, 55, 56, 57, 59, 61). Diese Annahme wird erhärtet durch Untersuchungen von GLENDENING (57), der im Foetalblut eine gegenüber dem mütterlichen Blut doppelte Transaminaseaktivität fand. Durch Vitamin B₆-Gaben konnte der mütterliche Transaminasespiegel gehoben werden.

Auch der Pyridoxalphosphatgehalt der Leukocyten des Foeten (Nabel-Venenblut) ist gegenüber dem des mütterlichen Blutes erhöht und steigt bei Vitamin B₆-Verabreichung stärker an. Der Foet ist also in der Lage, durch die Placentarschranke hindurch Vitamin B₆ an sich zu reißen (59). Infolgedessen ist bei ihm die Xanthurensäureausscheidung nach Tryptophanbelastung wesentlich geringer als bei Schwangeren (61). CRAVENS und SNELL (7, 54) konnten experimentell nachweisen, daß das Vitamin B₆ für das Wachstum des Foeten notwendig ist, indem sie Eier vor der Bebrütung mit dem Vitamin B₆-Antagonisten Desoxypyridoxin (500–1000 mg) beimpften und damit eine 100%ige Mortalität erzielten. In Kontrollversuchen erwies sich bei gleichzeitiger Vitamin B₆-Gabe das Desoxypyridoxin nicht als toxisch.

Weiterhin erklärt sich der erhöhte Bedarf in der Schwangerschaft durch einen gesteigerten Protein-Stoffwechsel (18, 44); besonders die erhöhte Lysis der sich ständig bildenden Fibrinklumpchen im mütterlichen System – Fibrin hat einen hohen Tryptophangehalt – stellt große Ansprüche an den Vitamin B₆-Vorrat und führt schließlich zu einer Erschöpfung der Reserven (44).

Zum Ausgleich des nachweislichen Vitamin B₆-Defizits während der Schwangerschaft wird eine Dosis von 10 mg Vitamin B₆ täglich empfohlen, die zugleich eine Prophylaxe

gegen Toxikosen darstellen soll. Von 410 so behandelten Graviden zeigten nur 1,7% eine Praeeklampsie gegenüber 4,4% in der unbehandelten Gruppe (55). Allerdings sprechen andere Untersuchungen nicht für eine derartige wirksame Prophylaxe (19). Sehr gute Erfolge wurden bei der Behandlung von Nausea und Hyperemesis gravidarum mit Vitamin B₆ erzielt (12, 16, 32, 35, 47, 50). Nach Injektionen von 50 mg Vitamin B₆ war eine deutliche Besserung zu verzeichnen, die nach 3–4 Tagen als Heilerfolg angesehen werden konnte. Selbst aussichtslos erscheinende Fälle, bei denen sedative Mittel und flüssige Kost bzw. Traubenzucker-Tropfklysmen versagt hatten, wurden erfolgreich behandelt, wenn man nur die Therapie mit der nötigen Ausdauer und Intensität durchführte (18). Die Erfolge waren zum Teil derart überzeugend, daß GUHR und TRIANTAPHYLLOPOULOS (16, 47) das Vitamin B₆ als das „Mittel der Wahl“ für die Behandlung der Hyperemesis gravidarum betrachten.

Wahrscheinlich sind diese Erfolge bedingt durch die Bindung des Histamins an das Vitamin B₆ unter Bildung eines pharmakologisch unwirksamen Komplexes (45). Die Plasma-Histamin-Konzentration ist nämlich bei der Hyperemesis gravidarum um ca. 35% erhöht (10), geht nach erfolgreicher Behandlung jedoch auf normale Werte zurück. Da das während der Schwangerschaft, wie auch bei bestimmten allergischen Erkrankungen vermehrt gebildete Histamin zu seiner Bindung den Vitamin B₆-Vorrat zusätzlich beansprucht, trägt es nun seinerseits zu einem Mehrverbrauch an Vitamin bei und beeinträchtigt durch den daraus resultierenden Mangel neben anderen Stoffwechselprozessen auch den Histaminabbau, der von Pyridoxalphosphat als Coenzym der Histaminase katalysiert wird. Der so entstandene Circulus vitiosus kann durch Vitamin-B₆-Medikation durchbrochen werden. Verschiedentlich wurde die Kombination von Vitamin B₆ mit oestrogenen und adrenocorticalen Hormonen (UUSPÄÄ, JÄRVINEN) (10) oder mit Nikotinsäureamid, Methionin, Benzocain und Natriumpentobarbital (46) als zuverlässiger angesehen.

Fragestellung

An der Universitätsfrauenklinik in Frankfurt am Main wurden in den Jahren 1956 bis 1958 umfangreiche Untersuchungen über die Wirkung von reinem Vitamin B₆ (Pyridoxin) und seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5-phosphat) auf den Tryptophanstoffwechsel normaler Gravidar durchgeföhrt (63). Dabei zeigte sich in etwa 50% der Fälle eine Senkung der abnormen Werte der Xanthurensäureausscheidung (im Durchschnitt 229 mg/24 h mit einer Streubreite von 13–742 mg/24 h.) auf Normalwerte und in 30% der Fälle eine Senkung auf Werte unter 100 mg/24 h. Es ergab sich nun die Frage, ob und in welchem Maße dem Oxydationsprodukt des Pyridoxins, dem hauptsächlich im tierischen Organismus vorkommenden Pyridoxal (2-Methyl-3-hydroxy-4-formyl-5-hydroxymethyl-pyridin) eine gleiche Wirkung zukommt.

Diese Frage sollte im Rahmen von Untersuchungen der Wirkung des Pyridoxals auf die Xanthurensäureausscheidung bei normalen Schwangeren nach Tryptophanbelastung geklärt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL – EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material und Methode

Die Xanthurensäure-Bestimmung wurde bei Gesunden, Wöchnerinnen und Graviden mit und ohne Tryptophanbelastung durchgeführt. Bei Graviden wurde der Test nach Medikation von Pyridoxal (Versuchspräparat der Fa. E. Merck, Darmstadt) wiederholt. Alle Versuchspersonen befanden sich in einem guten Allgemeinzustand und bekamen eine vollkommen normale Durchschnittskost.

Nach Bestimmung der spontanen Xanthurensäureausscheidung erhielten die Patienten 10 g des sehr süß schmeckenden dl-Tryptophans in Tee aufgeschwemmt oder mit Apfelmus verrührt. Das Racemat wurde gegeben, da l-Tryptophan außerordentlich teuer ist. Obwohl der überaus süße Geschmack dieses Gemisches vielen Patientinnen unangenehm war, vertrugen sie es doch, abgesehen von einigen Fällen von Nausea und Erbrechen, verhältnismäßig gut. Intestinale Beschwerden traten in keinem Falle auf.

Der Urin wird während der folgenden 24 Stunden gesammelt. Zur Bestimmung aller durch die Tryptophanbelastung entstandener Xanthurensäure genügt die Harnmenge der ersten 24 Stunden, da der größte Teil der gebildeten Xanthurensäure innerhalb der ersten 10–14 Stunden ausgeschieden wird (19, 34, 54). Die durchschnittliche Ausscheidung von der 25.–48. Stunde nach der Belastung liegt nicht höher als die spontane (34). Zur Vermeidung von Zersetzungserscheinungen wird dem Urin Toluol (pro analysi/DAB 6) zugesetzt. Zur Sammlung eignen sich nur Glasbehälter; durch Metallbehälter werden die Ergebnisse beeinflusst (44). Falls sich die Notwendigkeit ergeben sollte, den Urin mehrere Tage lang aufzubewahren, wird er zwecks Erhaltung und Stabilisierung der Xanthurensäure auf einen pH von 5,5–5,9 eingestellt und in braunen Flaschen kühl aufbewahrt. Die Bestimmung der Xanthurensäure erfolgt nach einer von ROSEN, LOWY und SPRINGS (42) angegebenen und von WACHSTEIN und GUDAITIS modifizierten Methode, bei der sich zeitraubende Anreicherungs- und Extraktionsverfahren erübrigen, ohne an Genauigkeit zu verlieren.

- 2 ml filtrierter Harn und
- 8 ml destilliertes Wasser werden in ein trockenes Testglas gebracht und mit
- 10 ml einer 0,4 molaren Pufferlösung aus Tris- (oxymethyl) aminomethan versetzt. Die Pufferlösung wird bereitet durch Lösung von
- 58 g Maleinsäure und
- 60,6 g Tris- (oxymethyl) aminomethan in
- 500 ml destilliertem Wasser. Nachdem die Lösung mit
- 4 g Tierkohle geschüttelt wurde, wird sie nach 10 Minuten abfiltriert, zu
- 40 ml des Filtrates
- 48,4 ml 1 n – NaOH gegeben und mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt. Der pH liegt bei 7,8.

Von dem verdünnten, mit Pufferlösung versetzten Harn werden 10 ml abpipettiert und als Leerwert verwendet, die restlichen 10 ml mit 0,1 ml einer 1,7%igen wäßrigen Ferriammoniumsulfat-Lösung ($\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$) versetzt. Nach 5 Minuten wird photometrisch gegen den Leerwert gemessen. Wir verwendeten das Photometer Elko-II, Filter I-62,3.

Die Xanthurensäure-Konzentration wird auf einer Eichkurve abgelesen. Zur Anfertigung der Eichkurve werden von einer Xanthurensäure-Standard-Lösung (50 mg Xanthurensäure in 100 ml 5%igem Äthanol unter Zusatz von 0,1 ml conc. Ammoniumhydroxid ($\text{n-NH}_4\text{OH}$)) durch Verdünnungsreihen Lösungen verschiedener Konzentrationen hergestellt und dem oben beschriebenen Verfahren unterworfen. Die Extink-

tionswerte werden gegen die Substanzkonzentrationen aufgetragen. In einem Bereich von 0–1000 γ Xanthurensäure / ml gilt das Beer'sche Gesetz. Die Farbreaktionen sind nach 5 Minuten beendet und die Farbintensität bleibt bei Zimmertemperatur 3 Stunden lang konstant. Da bei einem ph unter 7,0 und über 8,2 ein steiler Farbabbau zu verzeichnen ist (42), wurden die Bestimmungen bei einem ph von 7,3 bis 7,8 durchgeführt. Bei den in dieser Arbeit vorliegenden Fällen wurden von jeder Harnportion zwei Proben entnommen und getrennt untersucht. Die durch Dreifachbestimmungen gewonnenen Werte der einzelnen Proben einer 24-Stunden-Harnportion zeigten nur sehr geringe Abweichungen. Die in den Tabellen aufgeführten Ergebnisse sind die aus 6 Messungen errechneten Durchschnittswerte.

Ergebnisse

1. Die Xanthurensäure-Ausscheidung bei normalen nichtgraviden Versuchspersonen ohne und mit vorheriger Tryptophanbelastung (Tabelle I)

Bei 10 weiblichen Versuchspersonen im Alter von 20–43 Jahren werden bei einer Streubreite von 0–10,5 mg im Mittel 2,27 mg Xanthurensäure in 24 Stunden ausgeschieden. Diese Spontanausscheidung ist allerdings abhängig von dem Vitamin- und Eiweißgehalt der Nahrung der jeweiligen Versuchsperson und ist deshalb täglichen Schwankungen unterworfen. Die Ausscheidungswerte nach der Belastung mit 10 g dl-Tryptophan bewegen sich zwischen 7,2 und 46,8 mg/24 h. Da Werte über 40 mg/24 h nach unseren Ergebnissen (S. 21) als pathologisch anzusehen sind, dürfte es sich bei den Fällen, bei denen die Xanthurensäureausscheidung diesen Wert überschreitet, noch um Grenzfälle handeln.

2. Die Xanthurensäureausscheidung bei Wöchnerinnen im normal verlaufenden Wochenbett (Tabelle II)

Die Spontanausscheidung von Xanthurensäure ist bei Wöchnerinnen nicht deutlich erhöht gegenüber den Normalpersonen und beträgt im Durchschnitt 4,97 mg/24 h bei einer Streubreite von 0–16,0 mg. Nach der Belastung mit 10 g dl-Tryptophan erreichen 6 der 10 Wöchnerinnen pathologische Werte (bis 279 mg). Im Mittel werden 117,45 mg ausgeschieden.

3. Die Xanthurensäureausscheidung bei normalen schwangeren Versuchspersonen (Tabelle III–V)

Ohne vorherige Tryptophanbelastung werden bei 31 normalen Graviden im Alter von 18–40 Jahren die Xanthurensäurewerte durchaus in normalen Grenzen gefunden (im Mittel 1,84 mg/24 h). Nach Gaben von 10 g dl-Tryptophan jedoch findet sich eine stark erhöhte Ausscheidung mit Werten bis zu 1071 mg (Lfd. Nr. 41). Sie beträgt im Mittel 319,99 mg. Nur in einem Fall (Lfd. Nr. 39) ist der Xanthurensäurewert normal. Durch Verabreichung von Vitamin B₆ in Form von Pyridoxal gelingt es, bei dem überwiegenden Teil der Graviden die Xanthurensäureausscheidung auf völlig normale Werte zu reduzieren. Bei einer einmaligen Medikation von 100 mg Pyridoxal i. m. 24 Stunden vor der Tryptophanbelastung wird der Durchschnittswert von 207,83 mg auf 31,18 mg gesenkt. Lediglich in Fall 27 bleibt die Xanthurensäureausscheidung pathologisch erhöht (99,84 mg), doch im Vergleich zur Ausscheidung vor der Vitamingabe (510 mg) ist auch hier eine deutliche Senkung erzielt worden. Nach der Verabreichung von 100 mg Pyridoxal i. m. jeweils 48 und 24 Stunden vor der Belastung mit Tryptophan zeigen sich mit einer Ausnahme (Lfd. Nr. 41) keine pathologischen Ausscheidungswerte. Das Mittel wird von 408,23 mg auf 44,07 mg erniedrigt. Bei dem Fall Nr. 41 wird jedoch im Vergleich zur Ausscheidung vor der Pyridoxal-Medikation (1071 mg) ebenfalls eine deutliche Senkung erzielt.

Eine Medikation von 3 x 100 mg Pyridoxal i. m. reduziert den Durchschnittswert der Xanthurensäureausscheidung von 343,8 mg auf 17,8 mg. Die einzelnen Werte entsprechen völlig den bei Normalpersonen gefundenen.

Diskussion

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen (1, 6, 19, 46, 52, 53, 54, 56, 61, 62, 63) zeigte sich bei gesunden Normalpersonen eine geringfügige Ausscheidung von Xanthurensäure in Abhängigkeit von dem jeweiligen Vitamin- und Eiweißgehalt der Nahrung. Nach oraler Belastung mit 10 g dl-Tryptophan stiegen die Werte selten über 40 mg Xanthurensäure in 24 Stunden an.

Da es sich bei den Fällen, bei denen die Xanthurensäureausscheidung diese Werte -- allerdings nur in geringem Ausmaß -- überschritt, lediglich um Grenzfälle handeln dürfte, möchten wir den von einigen Untersuchern (34, 51) angegebenen Grenzwert von 50 mg auf 40 mg herabsetzen. Werte über 40 mg sind daher als pathologisch anzusehen.

Bei gesunden Schwangeren hielt sich die Xanthurensäureausscheidung ohne vorherige Tryptophanbelastung in vollkommen normalen Grenzen, stieg jedoch nach Belastung mit 10 g dl-Tryptophan bei 30 von 31 Graviden über den Normalwert an. Davon blieben nur in 3 Fällen die Werte unter 100 mg/24 h, ein Ausdruck also für einen erheblichen, in diesem Falle latenten Mangel an Vitamin B₆. Es ließen sich keine Beziehungen zwischen dem Zeitpunkt der Schwangerschaft und dem Grad der Xanthurensäureausscheidung herstellen.

Nach Verabreichung von 100 mg Pyridoxal i. m. gelang es, in 30% der Fälle normale Werte zu erzielen. Der Durchschnittswert wurde von 207,83 mg/24 h auf 30,18 mg/24 h (14,52%) gesenkt. Bei einer Medikation von 2 x 100 mg Pyridoxal i. m. an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erreichten wir eine Senkung der durchschnittlichen Xanthurensäureausscheidung von 408,23 mg auf 44,07 mg (10,8%) und nach 3 x 100 mg Pyridoxal von 343,8 mg auf 17,8 mg (5,2%). (s. Tabelle III-V).

In einigen Fällen (lfd. Nr. 27, 34, 41) blieb die Xanthurensäureausscheidung nach der Vitamingabe noch pathologisch erhöht. Im Vergleich zu der Ausscheidung vor der Vitaminverabreichung jedoch ließ sich auch hier eine deutliche Senkung erzielen: Bei Fall 27 auf 19,58%, Fall 34 auf 14,25% und Fall 41 auf 19%.

Zur Beseitigung der hier nachweisbaren, wenn auch klinisch noch nicht manifest gewordenen Vitamin-Mangelerkrankung ist nach unseren Ergebnissen eine einmalige Medikation von 100 mg Pyridoxal nicht immer, je nach Grad des Mangelzustandes, ausreichend. Erst die Gabe von 300 mg Pyridoxal vermag, gemessen an der Senkung der Xanthurensäureausscheidung, die Stoffwechselverhältnisse sicher zu normalisieren. Zu der Frage, in welchem Maße das Pyridoxal die gleiche Wirkung hat wie das Pyridoxin und das Pyridoxal-5-phosphat können wir folgendes sagen: Nach dreimaliger Applikation von je 100 mg Pyridoxal-5-phosphat bzw. Pyridoxin konnten die Werte der Xanthurensäureausscheidung bei normalen Graviden jeweils auf ca. 16% des Ausgangswertes gesenkt werden (63). Diesen Grad der Senkung erreichten wir bei normalen Graviden schon mit einer einmaligen Gabe von 100 mg Pyridoxal i. m. Bei einer Menge von 3 x 100 mg Pyridoxal sanken die Werte auf 5,2% ab. Die Wirkung von Pyridoxal hinsichtlich der Normalisierung des Tryptophanabbaues bei normalen Schwangeren ist also deutlich stärker als die von Pyridoxin und von Pyridoxal-5-phosphat.

Zusammenfassung

1. Das Vitamin B₆ nimmt in seiner phosphorylierten Form als Coferment transaminierender, decarboxylierender, racemisierender, desulfurierender und desmolysierender Fermente an dem anaeroben Abbau von Aminosäuren teil. Es hat so eine wichtige Aufgabe im intermediären Stoffwechsel. Eine besonders große Rolle spielt es beim Abbau von Tryptophan.
2. Aufgrund vielfacher klinischer Erfolge hält man das Vitamin B₆ zur Therapie zahlreicher Erkrankungen indiziert.

3. Die Bestimmung der Xanthurensäureausscheidung ist eine spezifische Methode zum Nachweis eines Vitamin B₆-Mangels. Durch stets reproduzierbare Untersuchungen wurde die Spezifität dieser Methode gesichert.
4. Gegen Ende des 3. Schwangerschaftsmonats kommt es zu den ersten, klinisch nur selten manifest werdenden Mangelercheinungen, die sich mit Hilfe des Tryptophan-Belastungstestes aufdecken lassen.
5. Durch Verabreichung von Pyridoxal gelingt es regelmäßig, die Stoffwechselverhältnisse zu normalisieren, ersichtlich an der Unterdrückung der erhöhten Xanthurensäureausscheidung. Das Pyridoxal hat einen stärkeren Effekt als das Pyridoxin und das Pyridoxal-5-phosphat.

Tabelle I

Xanthurensäure-Ausscheidung bei norm. Nichtschwangeren
nach Belastung mit 10 g dl-Tryptophan.

Lfd. Nr.	Name	XS-Ausscheidung v o r Belastung		XS-Ausscheidung nach Belastung	
		γ /ml	mg/24h	γ /ml	mg/24h
1	Mu.	—0—	—0—	6,0	7,2
2	Hu.	6,0	10,5	17,0	35,0
3	Bu	4,0	4,8	14,0	33,6
4	Hä.	6,0	2,4	12,5	12,5
5	Vol.	—0—	—0—	36,0	35,8
6	Fro.	—0—	—0—	22,0	44,0
7	Fri.	—0—	—0—	38,0	24,7
8	Kü.	—0—	—0—	35,5	42,8
9	Scha.	5,0	5,0	26,0	46,8
10	Bö.	—0—	—0—	21,0	39,9
Durchschnitt		2,1	2,27	22,8	32,23
Streuungsbreite		0—6,0	0—10,5	6,0—38,0	7,2—46,8

Tabelle II

Xanthurensäure-Ausscheidung bei norm. Wöchnerinnen
nach Belastung mit 10 g dl-Tryptophan.

Lfd. Nr.	Name	Tag post partum	XS-Ausscheidung v o r Belastung		XS-Ausscheidung nach Belastung	
			γ /ml	mg/24h	γ /ml	mg/24h
11	Ad.	3.	—0—	—0—	126,0	88,00
12	Lu.	3.	3,0	1,9	123,5	74,10
13	Be.	3.	14,0	16,0	19,0	12,32
14	Vo.	3.	5,0	6,0	162,5	136,50
15	Ve.	3.	7,0	7,7	34,0	37,40
16	Br.	4.	—0—	—0—	32,5	35,70
17	Bra.	2.	7,0	15,4	123,5	228,00
18	Eif.	2.	—0—	—0—	11,5	11,27
19	Wi.	3.	6,0	2,7	310,0	279,00
20	Ri.	5	—0—	—0—	302,5	272,25
Durchschnitt			4,2	4,97	124,5	117,45
Streuungsbreite			0—14,0	0—16,0	11,5—310,0	11,27—279,00

Tabelle III
Xanthurensäure-Ausscheidung bei norm. Schwangeren
nach Belastung mit 10 g dl-Tryptophan.

Lfd. Nr.	Name	Grav. Mens.	XS-Ausscheidung ohne Verabreichung von Pyridoxal				nach 100 mg Pyridoxal i. m.	
			XS-Ausscheidung vor Belastung		XS-Ausscheidung nach Belastung		XS-Ausscheidung nach Belastung	
			γ/ml	mg/24h	γ/ml	mg/24h	γ/ml	mg/24h
21	Ni.	X.	—0—	—0—	145,5	160,05	35,5	39,05
22	Vi.	X.	7,0	5,95	192,5	240,60	27,0	24,30
23	Ma.	X.	—0—	—0—	147,5	147,50	10,0	10,00
24	Na.	VI.	—0—	—0—	505,0	328,25	46,0	23,00
25	Ar.	VII.	—0—	—0—	250,5	250,50	61,5	43,00
26	En.	X.	—0—	—0—	56,0	140,00	1,0	1,10
27.	Str.	IX.	—0—	—0—	510,0	510,00	128,0	99,84
28	Er.	IX.	—0—	—0—	141,0	169,20	33,0	46,20
29	Al.	IX.	—0—	—0—	47,5	52,25	9,5	9,63
30	Schl.	VII.	—0—	8,4	111,0	79,92	9,5	5,70
Durchschnitt			1,75	1,44	210,65	207,83	36,1	30,18
Streuungsbreite			0—10,5	0—8,4	47,5— 510,00	52,25— 510,00	1,0— 128,0	1,10— 99,84

Tabelle IV
Xanthurensäure-Ausscheidung bei norm. Schwangeren
nach Belastung mit 10 g dl-Tryptophan.

Lfd. Nr.	Name	Grav. Mens.	XS-Ausscheidung ohne Verabreichung von Pyridoxal				nach 2 x 100 mg Pyridoxal i. m.	
			XS-Ausscheidung vor Belastung		XS-Ausscheidung nach Belastung		XS-Ausscheidung nach Belastung	
			γ/ml	mg/24h	γ/ml	mg/24h	γ/ml	mg/24h
31	Kr.	X.	5,0	8,5	56,5	113,00	25,0	30,00
32	Gr.	X.	—0—	—0—	375,0	225,00	35,0	26,55
33	Kre.	IX.	—0—	—0—	510,0	765,00	8,0	6,40
34	Fr.	IX.	—0—	—0—	285,0	370,50	24,0	52,80
35	Gri.	IX.	—0—	—0—	425,0	892,50	20,5	43,05
36	Bö.	VII.	—0—	—0—	266,5	293,15	21,0	21,00
37	Ma.	X.	—0—	—0—	116,0	139,00	14,0	14,00
38	Ro.	VI.	—0—	—0—	186,5	373,00	6,0	10,50
39	No.	X.	—0—	—0—	28,0	26,60	27,5	24,35
40	Kra.	VII.	—0—	—0—	277,0	221,60	48,0	52,80
41	Fa.	VII.	—0—	—0—	1260,0	1071,00	207,5	203,35
Durchschnitt			0,45	0,77	367,77	408,23	38,77	44,07
Streuungsbreite			0—5,0	0—8,5	28,0— 1260,00	26,6— 1071,00	6,0— 207,5	6,4— 203,35

Tabelle V

Xanthurensäure-Ausscheidung bei norm. Schwangeren
nach Belastung mit 10 g dl-Tryptophan.

Lfd. Nr.	Name	Grav. Mens	XS-Ausscheidung ohne Verabreichung von Pyridoxal				n a c h 3 x 100 mg Pyridoxal i. m.	
			XS-Ausscheidung v o r Belastung		XS-Ausscheidung n a c h Belastung		XS-Ausscheidung n a c h Belastung	
			γ/ml	mg/24h	γ/ml	mg/24h	γ/ml	mg/24h
42	K.	X.	4,0	3,68	69,0	69,0	14,5	14,5
43	Um.	IX.	2,0	1,96	148,5	144,5	26,5	23,8
44	Ta.	X.	—0—	—0—	785,0	785,0	8,5	17,0
45	Vo.	VII.	5,0	4,5	847,5	762,7	4,0	4,0
46	Fr.	IX.	—0—	—0—	259,0	233,1	18,0	18,0
47	Br.	IX.	15,0	13,5	165,0	165,0	4,5	3,9
48	Goe.	IX.	8,0	9,6	345,0	379,5	42,0	42,0
49	Bi.	IX.	—0—	—0—	519,0	477,2	69,5	48,6
50	Sch.	VII.	—0—	—0—	257,5	282,6	12,5	6,3
51	Fra.	X.	—0—	—0—	107,5	139,7	—0—	—0—
Durchschnitt			3,4	3,32	350,3	343,8	20,0	17,8
Streuungsbreite			0—15,0	0—13,5	69,0— 847,5	69,0— 785,0	0—69,5	0—48,6

SCHRIFTTUMS-VERZEICHNIS

1. **AXT, F., BUNGER, P., LASS, A.**
Vitamin-B-Stoffwechsel und Polyneuritis bei Isoniazidbehandlung. Fortschr. Neurol.-Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete 7, 369 (1956).
2. **BROWN, Chr. F. and BERG, Cl. P.**
The Effect of Adrenalectomy and of Cortisone Administration on the Metabolism of L-Tryptophan. J. Biol. Chem. 221/2, 1083 (1956).
3. **BUDDECKE, E.**
Biochemie und Klinik der Xanthurensäure. Ärztl. Forsch. 2, 57 (1956).
4. **CAMPI, L., SCALA, D. A.**
La vitamina B₆ nel mal da raggi. Minerva Med. 1949/II Nummer 41.
5. **CASTRO de, F. T., BROWN, R. R., PRICE, J. M.**
The intermediary Metabolism of Tryptophan by cat and Rat Tissue Preparations. J. Biol. Chem. 228, 777 (1957).
6. **CEREDO, L. R., FOY, J. R., DE RENZO, E. C.**
Protein intake and vitamin B₆ deficiency in the rat. II. The effect of supplementing a low-protein, pyridoxin-deficient diet with cystine or with methionine Arch. Biochem. 17, 397 (1948).
7. **DALGLIESH, C. E., M. A., Ph. D.**
Interrelationship of tryptophan, nicotinic acid and other B vitamins. Brit. Med. Bull 12, 49 (1956).
8. **DALGLIESH, C. E. and DUTTON, R. W.**
Biogenesis of 5-hydroxytryptophan. Brit. J. Cancer 11 296 (1957).
9. **DEUTSCHE HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Benadon-Vitamin B₆. Merkblatt W 32, 50, 65.
10. **DEUTSCHE HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Die Vitamin B₆-Gruppe
11. **DEUTSCHE HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Schwangerschaft und Vitamin B₆. Wiss. Dienst 151.
12. **DEUTSCHE HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Schwangerschaftserbrechen und Vitamin B₆. Wiss. Dienst 519/31.
13. **EDLBACHER-LEUTHARDT**
Lehrbuch der Physiologischen Chemie. 13. Auflage (1957) Seite 398.
14. **MC. GANITY, W. J., MC. HENRY, E. W., VAN WYCK, H. B. and WATT, G. L.**
An Effect of Pyridoxine on Blood urea in Human Subjects. J. Biol. Chem. 178, 511 (1949).
15. **GLAZER, H. St., MUELLER, J. F., THOMPSON, C., HAWKINS, V. R., VILTER, R. W.**
A Study of Urinary Excretion of Xanthurenic acid and other Tryptophan Metabolites in Human Being with Pyridoxine Deficiency Induced by Desoxyypyridoxine. Arch. Biochem. Biophys. 33, 243 (1951).

16. **GUHR, G.**
Therapie der Hyperemesis gravidarum mit Vitamin B₆. Med. Klin. 47, 914 (1952).
17. **HAMADA, T.**
Zur Frage der haematopoetischen Wirkung des Tryptophans. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie 243, 258 (1936).
18. **HARTLIEB, G.**
Neue Wege zur Behandlung der Hyperemesis gravidarum Gebh. und Frauenhkd. 13, 836 (1953).
19. **HELLER, L.**
Störungen des Tryptophanstoffwechsels in der Schwangerschaft und bei Toxikosen. Med. 37 (1958).
20. **HENDERSON, L. M., KOSKI, R. E., D'ANGELI, F.**
The role of riboflavin and Vitamin B₆ in Tryptophan metabolism. J. Biol. Chem. 215, 369 (1955).
21. **HENDERSON, L. M., KOSKI, R. E., D'ANGELI, F.**
Kynurenine and Hydroxykynurenine as Precursors of Niacin in the Rat. J. Biol. Chem. 223, 479 (1956).
22. **HOLT, C. v., HEINRICH, W. D., HOLT, L. v.**
Zur Frage der diabetogenen Wirkung der Xanthurensäure. Ber. ges. Phys. und exp. Pharm. 173, 257 (1955).
23. **KNAPP, A. und GASSMANN, B.**
Über Vitamin B₆-Mangel und die Harnausscheidung von Xanthurensäure und anderen Tryptophanmetaboliten bei Kranken. I. Mitteilung. Vitamin B₆-Mangelzustände bei Hauterkrankungen. Klin. Wschr. 15, 732 (1958).
24. **KOTAKE, Y. jr., INADA, T., MATSUMARA, Y.**
Studies on Xanthurenic acid. V. Experiment of protracted accumulative effects of Xanthurenic acid causing chronic diabetic symptoms in white rats. J. Biochem. 41, 255 (1954).
25. **KOTAKE, Y. jr., INADA, T.**
Studies on Xanthurenic acid. VI. Effects of Xanthurenic acid upon glycogen contents in liver heart muscle and skeletal muscle. J. Biochem. 41, 263 (1954).
26. **KOTAKE, Y. jr., INADA, T., MATSUMARA, Y.**
Studies on Xanthurenic acid. XI. Research on the mechanism on initial hyperglycemia caused by Xanthurenic acid. J. Biochem. 42, 63 (1955).
27. **KOTAKE, Y. jr. and NAGAYAMA, I.**
Studies on Xanthurenic acid. XII. Effect of Xanthurenic acid on phosphorus metabolism. J. Biochem. 42, 503 (1955).
28. **LANGNER, R. R., BERG, C. P.**
Metabolism of D-Tryptophan in the Normal Human Subject. J. Biol. Chem. 214, 699 (1955).
29. **LANGNER, R. R., EDMONDS, E. J.**
The Digestion and Absorption of Acetyltryptophan. J. Biol. Chem. 223, 577 (1956).

30. **LANGNER, R. R., EDMONDS, E. J.**
Absorption Studies on Tryptophan and Acetyltryptophan. *J. Biol. Chem.* 223, 583 (1956).
31. **LEVERTON, R. M., JOHNSON, N., PAZUR, J., ELLISON, J.**
The quantitative amino acid requirements of young women. III. Tryptophan. *J. Nutr.* 58, 219 (1956).
32. **LEY, K. H.**
Vitamin B₆-Behandlung der Seekrankheit bei Gravidität. *Die Med.* 46, 1617 (1955).
33. **MARKEES, S.**
Untersuchungen zur Frage: „Gibt es einen Xanthurensäure-Diabetes?“ *Helv. Phys. Pharm. Acta* 12, 80 (1954).
34. **MASKE, H.**
Untersuchungen über einen Test zum Nachweis des Vitamin B₆-Mangels. *Klin. Wschr.* 11, 561 (1957).
35. **MONTARGIL, E.**
O uso da Vitamina B₆ na Emesis e na Hiperemesis Gravidicas. *Rev. Clin. do Instituto Maternal* 2 Nr. 4 (1949).
36. **PRICE, J. M. and BROWN, R. R.**
Quantitative studies on human urinary metabolites of D-, DL-, acetyl-L and acetyl-D-Tryptophan. *J. Biol. Chem.* 222, 835 (1956).
37. **QUADBECK, G. und SARTORI**
Über den Einfluß von Pyridoxin und Pyridoxal-5-phosphat auf den Thiosemicarbazid-Krampf der Ratte. *Arch. exper. Path. Pharm.* 230, 457 (1957).
38. **REIN-SCHNEIDER**
Einführung in die Physiologie des Menschen. 11. Aufl. Seite 212 (1955).
39. **RINEHART, J. F. and GREENBERG, L. D.**
Arteriosclerotic lesions in pyridoxin-deficient monkeys. *Am. J. Pathol.* 25, 481 (1949).
40. **RINEHART, J. F. and GREENBERG, L. D.**
Pathogenesis of Experimental Arteriosclerosis in Pyridoxin Deficiency. *Arch. Pathol.* 51, 12 (51).
41. **ROSE, W. C., COON, M. J., LAMBERT, G. F. and HOWE, E. E.**
The Amino Acid Requirements of Man. VIII. The Metabolic Availability of the optical Isomers of Acetyltryptophan. *J. Biol. Chem.* 212, 201 (1955).
42. **ROSEN, F., LOWY, R. S. and SPRINCE, H.**
A Rapid Assay for Xanthurenic Acid in Urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 77, 399 (1951).
43. **SARETT, H. P. and GOLDSMITH, Gr. A.**
Studien über Tryptophan und Nikotinsäure am Menschen. *J. Biol. Chem.* 177, 461 (1949).

44. **SPRINCE, H., LOWY, R. S., FOLSOME, C. E. and BEHRMANN, J. S.**
Studies on the Urinary Excretion of „Xanthurenic Acid“ during normal and abnormal Pregnancy: A Survey of the Excretion of „Xanthurenic Acid“ in normal Nonpregnant, normal Pregnant, Pre-Eclamptic and Eclamptic Women. *Am. J. Obst, Gyn.* 62/1, 84 (1951).
45. **STEPANTSCHITZ, G. und SCHREINER, B.**
Über die Bedeutung des Vitamin B₆ bei der Blutbildung. *Wiener Zschr. inn. Med.* 3, 105 (1953).
46. **THEDERING, F.**
Vitamin B₆-Mangel, klinisches Bild und Behandlung. *Med.* 51, 1763 (1955).
47. **TRIANAPHYLLOPOULOS, B.**
La pyridoxine dans le traitement des vomissements gravidiques. *Arch. Obst, Gyn. de Grece* 1 suppl. 320 (1952).
48. **UDENFRIED, S., WEISSBACH, H. and BOGDANSKI, D. F.**
Increase in tissue serotonin following administration of its precursor 5-hydroxy-tryptophan. *J. Biol. Chem.* 224, 803 (1957).
49. **UDENFRIED, S., WEISSBACH, H. and SJOERDSMA, A.**
Studies on tryptophan and serotonin in patients with malignant carcinoid. *Science* 123, 669 (1956).
50. **VANDELLI, I.**
Ricerche sperimentali intorno alla vitamina B₆ in campo ostetrico e ginecologico: la eliminazione dell'acido xanthurenico nella donna gravida e non gravida, dopo carico di triptofano. *Acta Vitaminologica* 5, 55 (1951).
51. **VILTER, R. W.**
Vitamin B₆ in medical practice. *J. Am. Med. Ass.* 159/12, 1210 (1955).
52. **WACHSTEIN, M. and GUDAITIS, A.**
Increased Xanthurenic Acid (4,8-Dihydroxy-Quinoline-2-Carboxylic Acid) Excretion in Normal and Abnormal Pregnancy. *Bull N. G. Acad. Med.* 28, 544 (1952).
53. **WACHSTEIN, M. and GUDAITIS, A.**
Detection of Vitamin B₆ Deficiency. Utilication of an Improved Method for Rapid Determination of Xanthurenic Acid in Urine. *Am. J. Clin. Pathol.* 22, 652 (1952).
54. **WACHSTEIN, M. and GUDAITIS, A.**
Disturbance of Vitamin B₆ Metabolism of Pregnancy. *J. Lab. Clin. Med.* 40, 550 (1952).
55. **WACHSTEIN, M. and GUDAITIS, A.**
Disturbance of Vitamin B₆ Metabolism in Pregnancy. II. The influence of Various Amounts of Pyridoxine Hydrochloride upon the abnormal Tryptophane Load Test in Pregnant Women. *J. Lab. and Clin. Med.* 42, 98 (1953).
56. **WACHSTEIN, M.**
Evidence for Abnormal Vitamin B₆ Metabolism in Pregnancy and Various Disease States. *Am. J. Clin. Nutr.* 4, 369 (1956).

57. **WACHSTEIN, M. and GRAFFEO, L. W.**
Influence of Vitamin B₆ on the Incidence of Preeclampsia. *Am. J. Obst, Gyn.* 8/2, 177 (1956).
58. **WACHSTEIN, M. and LOBEL, S.**
Abnormal Tryptophan Metabolism in Human Pregnancy and their Relation to Deranged Vitamin B₆ Metabolism. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 86, 624 (1954).
59. **WACHSTEIN, M. MOORE, C. and GRAFFEO, L. W.**
Pyridoxal Phosphate (B₆-al-PO₄) Levels of Circulating Leukocytes in Maternal and Cord Blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 96, 326 (1957).
60. **WEITZEL, G., BUDDECKE, F., STRECKER, F. J., ROESTER, U.**
Zinkbindungsvermögen und Blutzuckerwirkung von Xanthurensäure, Kynurenin und Tryptophan Hoppe-Seylers's Zschr. Phy. Chem. 298, 169 (1954).
61. **ZARTMANN, E. R., BARNES, A. C., HICKS, D. J.**
Observations on Pyridoxine Metabolism in Pregnancy. *Am. J. Obst. and Gyn* 70, 645 (1955).
62. **Übersichtsreferat: Vitamin B₆.**
Dtsch. Med. Wschr. 46, 1970 (1957).
63. **Inaugural-Dissertation von H. Mildner**
Frankfurt/Main 1960.

Herrn Professor Dr. med. L. Heller danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Literaturhinweise und die ständige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeiten.

LEBENS LAUF

Am 4. Januar 1937 wurde ich als Sohn des Dr. phil. Georg Bartsich und dessen Ehefrau Ilse, geb Gleichmann, in Heureka, Kreis Altenburg in Thüringen geboren.

Von 1943 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Meuselwitz. Im Sommer 1955 bestand ich nach vierjährigem Besuch der Oberschule in Meuselwitz die Reifeprüfung und immatrikulierte im gleichen Jahre an der Karl-Marx-Universität in Leipzig für das Studienfach Humanmedizin.

Nach dem 8. Semester setzte ich mein Studium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt/Main fort. Vor dem Ausschluß für ärztliche Prüfung bestand ich am 1. 3. 1962 die ärztliche Prüfung und am 23. 3. 1962 die Prüfung zum Dr. med.

